



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

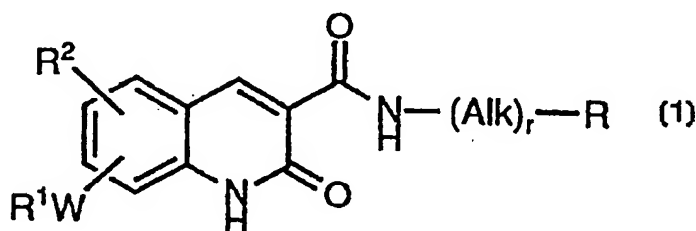
(51) 国際特許分類6 C07D 215/50, 401/12, A61K 31/47		A1	(11) 国際公開番号 WO99/02499
			(43) 国際公開日 1999年1月21日(21.01.99)
(21) 国際出願番号 PCT/JP98/03089		(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) 国際出願日 1998年7月9日(09.07.98)			
(30) 優先権データ 特願平9/202400 1997年7月11日(11.07.97) JP			
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 日本たばこ産業株式会社(JAPAN TOBACCO INC.)(JP/JP) 〒105-8422 東京都港区虎ノ門二丁目2番1号 Tokyo, (JP)			
(72) 発明者: および			
(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ) 稲葉隆之(INABA, Takashi)(JP/JP) 嘉屋徹道(KAYA, Tetsudo)(JP/JP) 岩村浩幸(IWAMURA, Hiroyuki)(JP/JP) 〒569-1125 大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka, (JP)		添付公開書類 国際調査報告書	
(74) 代理人 弁理士 清水初志, 外(SHIMIZU, Hatsushi et al.) 〒300-0847 茨城県土浦市御町1-1-1 関鉄つくばビル6階 Ibaraki, (JP)			

(54)Title: QUINOLINE COMPOUNDS AND MEDICINAL USES THEREOF

(54)発明の名称 キノリン化合物及びその医薬用途

(57) Abstract

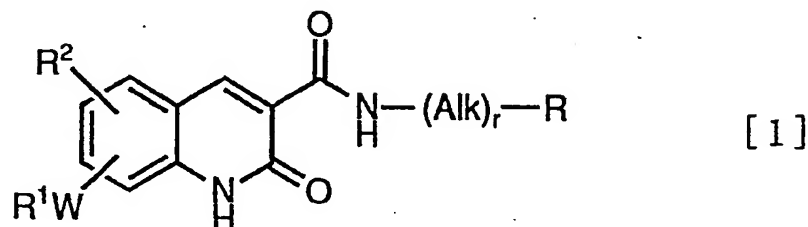
Compounds represented by general formula (1) or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein each symbol is as defined in the specification. The compounds (1) and pharmaceutically acceptable salts thereof act selectively on cannabinoid receptors, in particular, peripheral receptors and exhibit excellent immunosuppressive, anti-inflammatory, antiallergic and nephritis-treating effects with little side effects on the central system. Thus, they are useful as agonists and antagonists to cannabinoid receptors (in particular, the peripheral ones), immunosuppressants, anti-inflammatory agents, antiallergic agents and remedies for nephritis.



BEST AVAILABLE COPY

(57)要約

一般式 [1]



(式中、各記号は明細書に記載のとおりである。)

で表される化合物又はその医薬上許容される塩、及びその医薬用途を提供する。
本発明化合物[1]及びその医薬上許容される塩は、カンナビノイドレセプター、特に末梢型レセプターに選択的に作用し、中枢系の副作用が少なく、かつ優れた免疫抑制作用、抗炎症作用、抗アレルギー作用及び腎炎治療効果を有する。よって、カンナビノイドレセプター（特に末梢型カンナビノイドレセプター）作動薬及び拮抗薬、免疫抑制剤、抗炎症剤、抗アレルギー剤及び腎炎治療薬として有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AL	アルバニア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SI	スロヴェニア
AM	アルメニア	FR	フランス	LR	リベリア	SK	スロヴァキア
AT	オーストリア	GA	ガボン	LS	レソト	SL	シエラ・レオネ
AU	オーストラリア	GB	英国	LT	リトアニア	SN	セネガル
AZ	アゼルバイジャン	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	CE	グルジア	LV	ラトヴィア	TD	チャード
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BG	ブルガリア	GW	ギニア・ビサウ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TR	トルコ
BJ	ベナン	GR	ギリシャ			TT	トリニダード・トバゴ
BR	ブラジル	HR	クロアチア	ML	マリ	UA	ウクライナ
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	UG	ウガンダ
CA	カナダ	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	US	米国
CF	中央アフリカ	IE	アイルランド	MW	マラウイ	UZ	ウズベキスタン
CG	コンゴ	IL	イスラエル	MX	メキシコ	VN	ヴェトナム
CH	スイス	IN	インド	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラビア
CI	コートジボアール	IS	アイスランド	NL	オランダ	ZW	ジンバブエ
CM	カメルーン	IT	イタリア	NO	ノールウェー		
CN	中国	JP	日本	NZ	ニュー・ジーランド		
CU	キューバ	KE	ケニア	PL	ポーランド		
CY	キプロス	KG	キルギスタン	PT	ポルトガル		
CZ	チェコ	KP	北朝鮮	RO	ルーマニア		
DE	ドイツ	KR	韓国	RU	ロシア		
DK	デンマーク	KZ	カザフスタン	SD	スーダン		
EE	エストニア	LC	セントルシア	SE	スウェーデン		
ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SG	シンガポール		

明細書

キノリン化合物及びその医薬用途

技術分野

本発明は、カンナビノイドレセプター、特に末梢型レセプターに選択的に作用する新規化合物及びその医薬用途に関する。より詳しくは、中枢系の副作用が少なく、免疫調節作用、抗炎症作用、抗アレルギー作用及び腎炎治療効果を有する新規化合物及びその医薬用途に関する。

背景技術

従来、大麻成分としてカンナビノイドと呼ばれる一連のC、H、Oからなる化合物群が知られていた。このうちテトラヒドロカンナビノール（THC）が幻覚作用の主体とされており、また大麻草中に含有する主成分としては Δ^9 -THCであることが知られている。この Δ^9 -THCによる薬理作用としては、運動失調、被刺激性の増大、制吐、鎮痛、体温低下、呼吸抑制、カタレプシー惹起作用、血管拡張作用、免疫抑制作用等が観察されている。

これら薬理作用のメカニズムとしては、中枢神経系（Devane 等, Mol Pharmacol. 1988, 34, 605-613; Hollister 等, Pharmacol. Rev., 1986, 38, 1-20; Renv 等, Prog. Drug. Exp. Ther., 1991, 36, 71-114）及び末梢細胞系（Nye 等, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1985, 234, 784-791; Flynn 等, Mol Pharmacol. 1992, 42, 736-742）に大別され、中枢神経系を介した作用の一部は医療への適用が報告されている。

とりわけ、末梢細胞型レセプター、例えばマクロファージ上のレセプターの発見（Munnro 等, Nature, 1993, 365, 61-65）によって、免疫反応を調節することにより、抗炎症作用、抗アレルギー作用並びに腎炎治療効果を有し、もとより免疫調節作用を併せ持つ、末梢細胞型レセプターのアゴニストの開発が期待されている。

カンナビノイドレセプターのアゴニストについては、ピラゾール誘導体（特開

平6-73014号公報、EP656354号、EP658546号)、THC誘導体(特開平3-209377号公報)、ベンゾオキサジン誘導体(US5112820号)、インドール誘導体(US5081122号)、脂肪酸誘導体(WO94/12466号)が公知である。

また、キノリン誘導体についても種々報告されている。例えば、J. Pharm. Sci., 1984, 73, 11, 1652-1653 には中枢神経刺激剤として有用な6,7-ジメトキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 ベンジルアミドが示されており、Khim. Geterotsikl. Soedin., 1993, 8, 1101-1104 には抗炎症剤として有用な4-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (ピリジン-2-イル)アミドが示され、Synthesis, 1995, 11, 1362-1364 には2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 シクロヘキシルアミドが開示されている。また、特表平4-500373号には免疫調整剤として有用なキノリン化合物が開示されており、フランス国公開公報2377400号では、鎮痛薬として有用なキノリン化合物が開示されており、再公表公報WO96/05166号には、5-HT₄受容体作動薬として有用なキノリン化合物が開示されている。しかし、これら文献には、カンナビノイドレセプターが介在する作用機序に基づく薬理作用については開示されていない。

発明の開示

本発明の目的は、カンナビノイドレセプター、特に末梢型レセプターに選択的に作用する新規化合物、及びその医薬用途を提供することである。

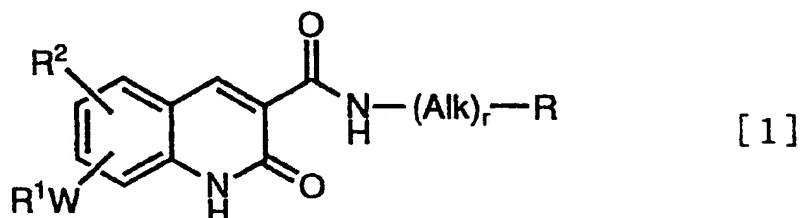
より詳細には、本発明の目的は、カンナビノイドレセプター、特に末梢細胞系に選択的に作用し、中枢神経系への作用(即ち、興奮、幻覚、運動失調、披刺激性の増大、体温低下、呼吸抑制、カタレプシー惹起作用、血圧低下等の副作用)が少なく、かつ免疫調節作用、抗炎症作用、抗アレルギー作用及び腎炎治療効果を併せ持つ新規化合物、及びその医薬用途を提供することである。

上記目的を達成すべく本発明者らが鋭意研究した結果、本発明の新規化合物が、カンナビノイドレセプター、特に末梢細胞系レセプターに選択的な親和性を有し、従ってカンナビノイドレセプターが関与することが知られている医用領域、特に

末梢細胞系組織が関与する医用領域（免疫疾患、各種炎症、アレルギー性疾患、腎炎等）において医薬的効果を示すことを見出した。

即ち、本発明は以下（１）～（１４）のとおりである。

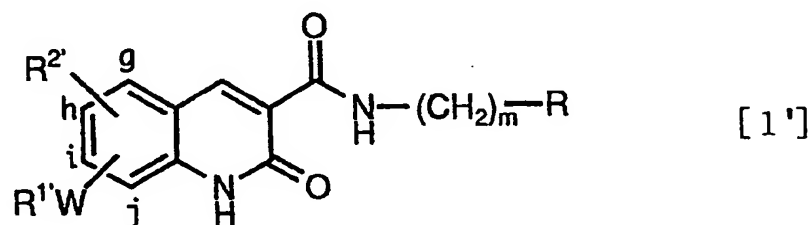
（１）一般式〔１〕



〔式中、Wは $-O-$ 、 $-S(O)_t-$ 、 $-CR^3R^4-$ 、 $-NR^5-$ 、 $-NR^5C(=O)-$ 、 $-CONR^5-$ 、 $-COO-$ 又は $-OCO-$ （式中、 R^3 及び R^4 は同一又は異なってそれぞれ水素原子又はアルキルを、 R^5 は水素原子又はアルキルを、 t は0又は1乃至2の整数を示す。）を示し、 R^1 はアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキルを示し、当該 R^1 における各基はそれぞれ、アルキル、アルキルアミノ、アミノ、水酸基、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アシルチオ、メルカプト、アルキルチオ、アルキルスルフィニル又はアルキルスルホニルで置換されていてもよく、 R^2 は水素原子、アルキル、 $-OR^6$ （式中、 R^6 は水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキルを示す。）、 $-NR^7R^8$ （式中、 R^7 及び R^8 は同一又は異なってそれぞれ水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキルを示すか、又は R^7 と R^8 が隣接する窒素原子と一緒になってヘテロアリールを形成してもよい。）、又は $-(CH_2)_u \cdot S(O)_u R^9$ （式中、 R^9 は水素原子、アルキル、アルケニル又はアルキニルを、 u は0又は1乃至2の整数を、 u' は0又は1乃至2の整数を示す。）を示し、当該 R^2 における水素原子を除く各基はそれぞれ、

アルキル、アルキルアミノ、アミノ、水酸基、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アシルチオ、メルカプト、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニルで置換されていてもよく、Alkはアルキレン又はアルケニレンを示し、当該Alkにおけるアルキレン、アルケニレンはそれぞれ、水酸基；カルボキシル；アルコキシカルボニル；水酸基、アルコキシ又はアルキルチオで置換されていてもよいアルキル； $-\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$ （式中、 R^{10} 及び R^{11} は同一又は異なってそれぞれ水素原子又はアルキルを示すか、又は R^{10} と R^{11} が隣接する窒素原子と一緒にあってヘテロアリールを形成してもよい。）で置換されていてもよく、Rはアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又はベンゼン縮合シクロアルキルを示し、当該アリール及びヘテロアリールはそれぞれ、水酸基で置換されていてもよいアルキル、水酸基、アルコキシ、アルケニルオキシ、アシル、アシルオキシ、ハロゲン原子、ニトロ、アミノ、スルホン酸アミド、アルキルアミノ、アラルキルオキシ、ビリジル、ピペリジノ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アシルアミノ、アミノカルボニル、シアノで置換されていてもよく、当該シクロアルキルは水酸基、アルコキシ、 $=\text{O}$ で置換されていてもよく、当該ベンゼン縮合シクロアルキルは水酸基、アルコキシで置換されていてもよく、rは0又は1を示す。）で表される化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有してなるカンナビノイドレセプター作動薬又は拮抗薬。

(2) 一般式〔1'〕



〔式中、Wは $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t-$ 、 $-\text{CR}^3\text{R}^4-$ 、 $-\text{NR}^5-$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CONR}^5-$ 、 $-\text{COO}-$ 又は $-\text{OCO}-$ （式中、 R^3 及び R^4 は同一又は異なってそれぞれ水素原子又はアルキルを、 R^5 は水素原子又はアルキルを、 t は0又は1乃至2の整数を示す。）を示し、 $\text{R}^{1'}$ は炭素数4乃至6のアルキル、

アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキルを示し、当該 $R^{1'}$ における各基はそれぞれ、アルキル、アルキルアミノ、アミノ、水酸基、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アシルチオ、メルカプト、アルキルチオ、アルキルスルフィニル又はアルキルスルホニルで置換されていてもよく、 $R^{2'}$ は、アルキル、 $-OR^6$ (式中、 R^6 は水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキルを示す。)、 $-NR^7R^8$ (式中、 R^7 及び R^8 は同一又は異なってそれぞれ水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキルを示すか、又は R^7 と R^8 が隣接する窒素原子と一緒になってヘテロアリールを形成してもよい。)、又は $-(CH_2)_u \cdot S(O)_{u'}R^9$ (式中、 R^9 は水素原子、アルキル、アルケニル又はアルキニルを、 u は 0 又は 1 乃至 2 の整数を、 u' は 0 又は 1 乃至 2 の整数を示す。) を示し、当該 $R^{2'}$ における各基はそれぞれ、アルキル、アルキルアミノ、アミノ、水酸基、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アシルチオ、メルカプト、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニルで置換されていてもよく、 R はアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又はベンゼン縮合シクロアルキルを示し、当該アリール及びヘテロアリールはそれぞれ、水酸基で置換されていてもよいアルキル、水酸基、アルコキシ、アルケニルオキシ、アシル、アシルオキシ、ハロゲン原子、ニトロ、アミノ、スルホン酸アミド、アルキルアミノ、アラルキルオキシ、ピリジル、ピペリジノ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アシルアミノ、アミノカルボニル、シアノで置換されていてもよく、当該シクロアルキルは水酸基、アルコキシ、 $=O$ で置換されていてもよく、当該ベンゼン縮合シクロアルキルは水酸基、アルコキシで置換されていてもよく、 m は 0 又は 1 乃至 5 の整数を示す。) で表される化合物又はその医薬上許容される塩。

(3) w が $-O-$ であり、 $R^{1'}$ が炭素数 4 乃至 6 のアルキルであり、 $R^{2'}$ がアルコキシであり、 R がアリール又はヘテロアリール (ここで、当該アリール及

びヘテロアリールはそれぞれ、水酸基で置換されていてもよいアルキル、水酸基、アルコキシ、アルケニルオキシ、アシル、アシルオキシ、ハロゲン原子、ニトロ、アミノ、スルホン酸アミド、アルキルアミノ、アラルキルオキシ、ピリジル、ピベリジノ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アシルアミノ、アミノカルボニル、シアノで置換されていてもよい。)であり、 m が0又は1乃至2の整数である(2)記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

(4) $WR^{1'}$ の置換位置がベンゼン環状の j 位であり、 $R^{2'}$ の置換位置がベンゼン環状の i 位である(3)記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

(5) R におけるアリールがフェニルであり、ヘテロアリールがピリジンである(4)記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

(6) 7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-ピリジン-4-イルエチル)アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (4-アミノベンジル)アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-アミノフェニル)エチル]アミド及び7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (4-アミノフェニル)アミドから選ばれる(5)記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

(7) (2)乃至(6)のいずれかに記載の化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有してなる医薬組成物。

(8) (2)乃至(6)のいずれかに記載の化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有してなるカンナビノイドレセプター作動薬又は拮抗薬。

(9) カンナビノイドレセプターが末梢型カンナビノイドレセプターである(2)乃至(6)のいずれかに記載の化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有してなるカンナビノイドレセプター作動薬又は拮抗薬。

(10) 免疫調整剤である(2)乃至(6)のいずれかに記載の化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有してなるカンナビノイドレセプター作動薬又は拮抗薬。

(11) 自己免疫疾患治療剤である(2)乃至(6)のいずれかに記載の化合

物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有してなるカンナビノイドレセプター作動薬又は拮抗薬。

(12) 抗炎症剤である(2)乃至(6)のいずれかに記載の化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有してなるカンナビノイドレセプター作動薬又は拮抗薬。

(13) 抗アレルギー剤である(2)乃至(6)のいずれかに記載の化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有してなるカンナビノイドレセプター作動薬又は拮抗薬。

(14) 腎炎治療剤である(2)乃至(6)のいずれかに記載の化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有してなるカンナビノイドレセプター作動薬又は拮抗薬。

本明細書中で使用されている各基について以下に説明する。

「アルキル」とは、炭素数1～10の直鎖状若しくは分枝鎖状のものであり、具体的には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、t-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ネオヘキシル、ヘプチル等が挙げられる。

R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^9 においては、好ましくは炭素数1～7のものであり、 R^6 においては、より好ましくはメチルである。 R^3 及び R^4 においては、好ましくは炭素数1～4のものである。 R^1 及び $R^{1'}$ においては、好ましくは炭素数4～6のものである。 R^{10} 及び R^{11} においては、好ましくは炭素数1～4のものである。 R^{12} 及び R^{13} においては、好ましくは炭素数1～4のものである。

「アルケニル」とは、炭素数2～10の直鎖状若しくは分枝鎖状のものであり、具体的には、ビニル、アリル、クロチル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、ヘプテニル等が挙げられる。

R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^9 においては、好ましくは炭素数2～7のものである。 R^1 及び $R^{1'}$ においては、好ましくは炭素数4～7のものである。

「アルキニル」とは、炭素数2～10の直鎖状若しくは分枝鎖状のものであり、具体的には、エチニル、プロピニル、ブチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル等が挙げられる。

ル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、ヘプチニル等が挙げられる。

R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^9 においては、好ましくは炭素数2～7のものである。

R^1 及び $R^{1'}$ においては、好ましくは炭素数4～7のものである。

A1kにおける「アルキレン」とは、炭素数1～4の直鎖状若しくは分枝鎖状のものであり、具体的には、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン等が挙げられる。より好ましくはエチレンのものである。

A1kにおける「アルケニレン」とは、炭素数2～4の直鎖状若しくは分枝鎖状のものであり、具体的には、ビニレン、プロペニレン、ブテニレン等が挙げられる。

$R^{2'}$ における「アルコキシ」とは、そのアルキル部位が上記定義のアルキルのうち炭素数1～4のものであり、具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロピルオキシ、ブチルオキシ、*t*-ブチルオキシ等が挙げられる。

「シクロアルキル」とは、炭素数3～8の単環式飽和の環状アルキルであり、具体的には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等が挙げられる。

R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^6 、 R^7 及び R^8 においては、好ましくは炭素数3～6である。 R においては、好ましくは炭素数3～7のものであり、より好ましくはシクロヘキシルである。

R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^6 、 R^7 及び R^8 における「シクロアルキルアルキル」とは、そのシクロアルキル部が上記定義のシクロアルキルのうち炭素数3～6のものであり、アルキル部が上記定義のアルキルのうち炭素数1～4のものである。具体的には、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロプロピルエチル、シクロプロピルプロピル、シクロプロピルブチル等が挙げられる。

R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及び R における「アリール」とは、具体的には、フェニル、ナフチル、ビフェニル等の芳香族炭化水素が挙げられ、好ましくはフェニルである。

R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{12} 及び R^{13} における「アリールアルキル」とは、そのアリール部が上記定義のアリールであり、そのアルキル部が上記定義の

アルキルのうち炭素数1～4のものである。具体的には、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、ナフチルメチル、ビフェニルメチル等が挙げられ、好ましくはベンジルである。

R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及びRにおける「ヘテロアリール」とは、水素原子で飽和されていてもよく、具体的には、ビリジル、ビリミジル、ピラジニル、ビリダジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、トリアジニル、トリアゾリル、チエニル、ピロリル、ピロリニル、フリル、アゼビニル、ベンゾピラニル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアゾリル、インドリル、イソインドリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、1，8-ナフチリジル、1，7-ナフチリジル、1，6-ナフチリジル、1，5-ナフチリジル、ピリド〔2，3-d〕ビリミジル、チエノ〔2，3-b〕ビリジル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ビペリジル、ビペリジノ、ビベラジニル、モルホリノ、ヒドロアゼビニル、ヒドロインドリル、ヒドロイソインドリル、ヒドロキノリル、ヒドロイソキノリル等が挙げられ、好ましくはビリジル、チエニル、イミダゾリル、モルホリノである。

R^7 と R^8 が「隣接する窒素原子と一緒に形成するヘテロアリール」とは、上記定義のヘテロアリールのうち、1つ以上の窒素原子を有するヘテロアリールである。具体的には、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ビペリジノ、ビベラジニル、モルホリノ、ピラゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、トリアゾリル、ピロリル、ピロリニル、インドリル、ヒドロアゼビニル、ヒドロインドリル、ヒドロイソインドリル、ヒドロキノリル、ヒドロイソキノリル等が挙げられ、好ましくはモルホリノ、ビペリジノ、ピロリジニル、イミダゾリルである。

R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^6 、 R^7 及び R^8 における「ヘテロアリールアルキル」とは、そのヘテロアリール部は上記定義のものであり、そのアルキル部は上記定義のアルキルのうち炭素数1～4のものである。具体的には、2-チエニルメチル、3-フリルメチル、4-ビリジルメチル、2-キノリルメチル、3-イソキノリルメチル等が挙げられ、好ましくは4-ビリジルメチルである。

Rにおける「ベンゼン縮合シクロアルキル」とは、そのシクロアルキル部が上

記定義のシクロアルキルであり、具体的には、テトラヒドロナフタレン、インダン等が挙げられ、好ましくはテトラヒドロナフタレンである。

R⁷及びR⁸における「アシル」とは、カルボニルに上記定義のアルキル、上記定義のアリールが置換したものであり、具体的には、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ベンゾイル、ナフトイル等が挙げられる。

また、置換されていてもよい各基は、1個以上の置換基で置換されていてもよい。当該置換基として使用される基について以下に説明する。

「ハロゲン原子」とは、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素である。

「アルキル」、「アルコキシ」及び「アシル」とは、それぞれ上記定義の「アルキル」、「アルコキシ」及び「アシル」と同義のものである。

「アルコキシカルボニル」とは、そのアルキル部位が上記定義のアルキルのうち炭素数1～4のものである。具体的には、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル等が挙げられ、好ましくはエトキシカルボニルである。

「アルキルアミノ」とは、そのアルキル部位が上記定義のアルキルのうち炭素数1～4のものである。具体的には、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等が挙げられる。

「アルキルチオ」とは、そのアルキル部位が上記定義のアルキルのうち炭素数1～4のものである。具体的には、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等が挙げられる。

「アルキルスルフィニル」とは、そのアルキル部位が上記定義のアルキルのうち炭素数1～4のものである。具体的には、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル等が挙げられる。

「アルキルスルホニル」とは、そのアルキル部位が上記定義のアルキルのうち炭素数1～4のものである。具体的には、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル等が挙げられる。

「アルケニルオキシ」とは、そのアルケニル部が上記定義のアルキルのうち炭素数2～4のものである。具体的には、エテニルオキシ、プロペニルオキシ、ブテニルオキシ等が挙げられる。

「アシルオキシ」とは、そのアシル部が上記定義のものであり、具体的には、ホルミルオキシ、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ等が挙げられ、好ましくはアセチルオキシである。

「アシルチオ」とは、そのアシル部が上記定義のものであり、具体的には、ホルミルチオ、アセチルチオ、プロピオニルチオ、ブチリルチオ、イソブチリルチオ等が挙げられ、好ましくはアセチルチオである。

「アシルアミノ」とは、そのアシル部が上記定義のものであり、具体的には、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ等が挙げられ、好ましくはアセチルアミノである。

「アラルキルオキシ」とは、そのアラルキル部が上記定義のアリールアルキルのものである。具体的には、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、フェニルプロピルオキシ、フェニルブチルオキシ、ナフチルメチルオキシ、ビフェニルメチルオキシ等が挙げられる。

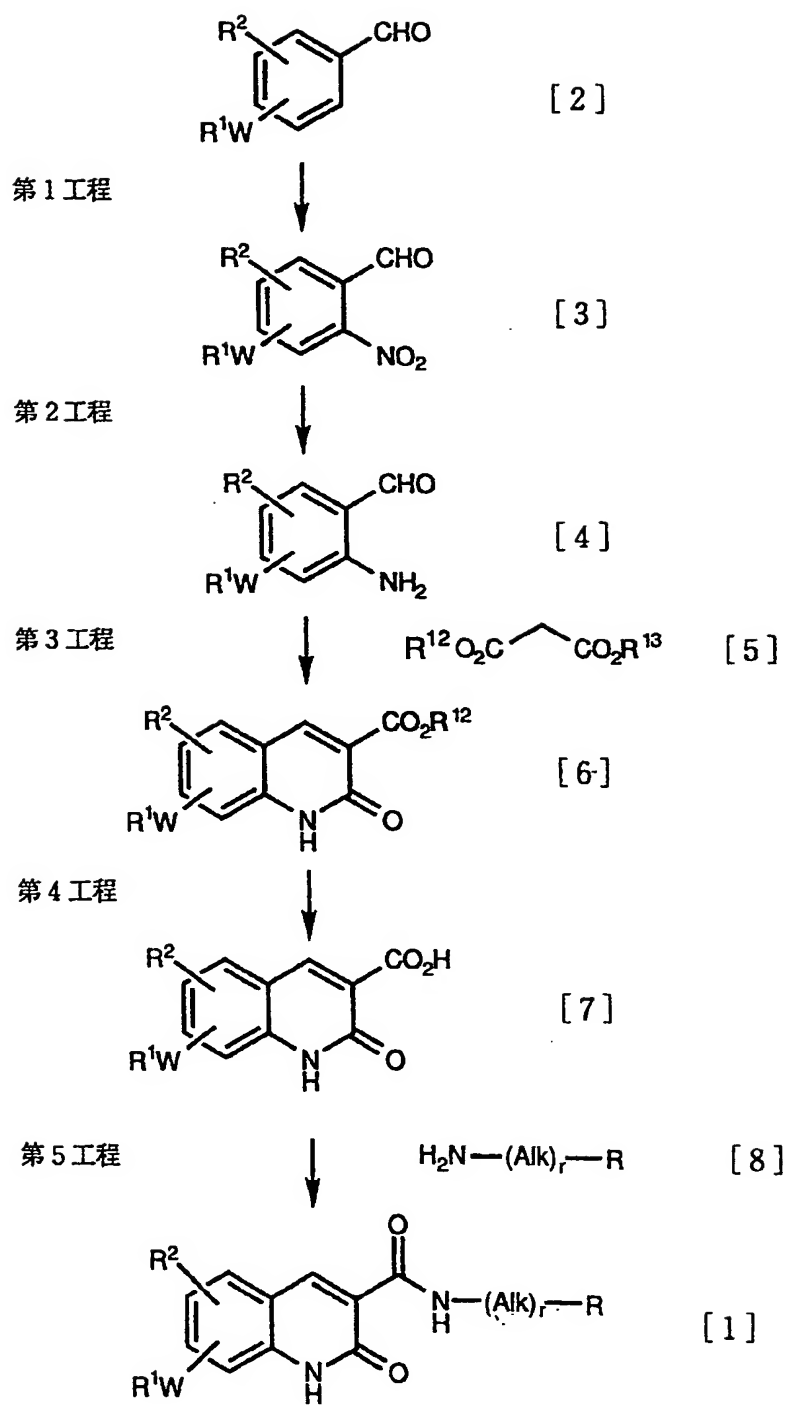
R^{10} と R^{11} が「隣接する窒素原子と一緒に形成するヘテロアリール」とは、上記定義の R^7 と R^8 が「隣接する窒素原子と一緒に形成するヘテロアリール」と同義のものである。

「医薬上許容される塩」とは、具体的には、ナトリウム塩、カリウム塩、セシウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジリエチレンジアミン塩等の有機アミン塩；塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩；蟻酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩等の有機酸塩；メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩；アルギニン塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等のアミノ酸塩等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

なお、本発明においては、各化合物の各種異性体、プロドラッグ、代謝物、水和物、溶媒和物も包含される。

化合物〔1〕は、例えば以下のようにして製造することができるが、これらに限定されるものではない。

製造方法



(式中、 R^{12} 及び R^{13} は同一又は異なって水素、アルキル、アリアルアルキル又はシアノを示し、その他各記号は前記と同義である。)

第1工程

本工程は、化合物〔2〕のベンゼン環上のホルミル基のオルト位をニトロ化し、化合物〔3〕を得る方法である。

化合物〔2〕を溶媒中、濃硫酸の存在下、発煙硝酸を反応させることによりニトロ化合物を得ることができる。

溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、*t*-ブタノール等のアルコール系溶媒；酢酸、無水酢酸等の酸溶媒等が挙げられ、好ましくは酢酸である。

反応温度は、通常 $-50\sim 200^{\circ}\text{C}$ であり、好ましくは $-10\sim 60^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は、通常15分間～48時間であり、好ましくは1～8時間である。

得られたニトロ化合物を適当な溶媒中、塩基の存在下に、プロモペンタン等のアルキルプロマイドと反応させることにより化合物〔3〕を得ることができる。

適当な塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水素化ナトリウム、*n*-ブチルリチウム、*s*-ブチルリチウム、*t*-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド等が挙げられ、好ましくは炭酸カリウムである。

適当な溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、*t*-ブタノール等のアルコール系溶媒等が挙げられ、好ましくは

ジメチルホルムアミドである。

反応温度は、通常 $-10\sim 200^{\circ}\text{C}$ であり、好ましくは $0\sim 60^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は、通常15分間 \sim 48時間であり、好ましくは1 \sim 8時間である。

第2工程

化合物〔3〕のニトロ基を常法によって還元し、化合物〔4〕を得ることができる。

第3工程

化合物〔4〕を適当な酸或るいは塩基の存在下、マロン酸誘導体〔5〕と縮合させ、化合物〔6〕を得ることができる。マロン酸誘導体としては、例えばマロン酸ジエチル、マロン酸ジメチル、マロン酸ジベンジル、シアノ酢酸エチル、シアノ酢酸メチル等が挙げられ、好ましくはマロン酸ジメチルが用いられる。適当な酸としては、例えば、安息香酸、p-トルエンスルホン酸、酢酸、メタンスルホン酸、塩酸、硫酸、硝酸等が挙げられ、好ましくは安息香酸が用いられる。塩基としては、例えば水素化ナトリウム、カリウム、t-ブトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、酢酸アンモニウム、酢酸ナトリウム、ピペリジン、ピリジン、ピロリジン、n-メチルモルホリン、モルホリン、トリエチルアミン等が挙げられ、好ましくはピペラジンである。

溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、ヘプタン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、t-ブタノール等のアルコール系溶媒等が挙げられ、好ましくはトルエンである。

反応温度は、通常 $0\sim 150^{\circ}\text{C}$ であり、好ましくは 120°C である。反応時間は、通常2時間 \sim 48時間であり、好ましくは24時間である。

第4工程

化合物〔6〕を溶媒中、適当な塩基の存在下、加水分解することにより化合物〔7〕を得ることができる。

溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、*t*-ブタノール等のアルコール系溶媒又は水若しくはそれらの混合溶媒である。

適当な塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水素化ナトリウム、*n*-ブチルリチウム、*s*-ブチルリチウム、*t*-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド等が挙げられ、好ましくは炭酸リチウムである。

第5工程

化合物〔7〕を活性化されたカルボン酸誘導体とし、化合物〔8〕と反応させることにより目的化合物化合物〔1〕を得ることができる。

活性化されたカルボン酸誘導体としては、例えば、カルボン酸を、塩化チオニル、オキシ塩化リン、五塩化リン、オキザリルクロリド等と処理することにより得られる酸ハロゲン化物；カルボン酸を、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、*N*-ヒドロキシスクシンイミド等と、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(WSC)ハイドロクロライド等の縮合剤で縮合することにより得られる活性エステル；カルボン酸を、クロロ炭酸エチル、ヒバロイルクロリド、クロロ炭酸イソブチル等と反応させることにより得られる混合酸無水物等が挙げられる。好ましくはWSCハイドロクロライドを縮合剤として*N*-ヒドロキシベンゾトリアゾールとから得られる活性エステルが用いられる。

また、上記反応においては、必要に応じて塩基を共存させることができる。

塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ピリジン、*N*-メチルモルホリン等の有機アミンが挙げられ、好ましくはトリエチルアミンである。

溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジグリム等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒等が挙げられ、好ましくはジメチルホルムアミド

である。

反応温度は、通常0～100℃であり、好ましくは0～30℃である。反応時間は、通常15分間～24時間であり、好ましくは1～12時間である。

上記のようにして製造された化合物〔1〕は、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶析、再結晶、クロマトグラフィー等の公知の手段により、分離精製することができる。

また、化合物〔1〕の医薬上許容される塩、及び化合物〔1〕の各種異性体は、従来公知の方法により製造することができる。

化合物〔1〕及びその医薬上許容される塩は、哺乳動物に対し、カンナビノイドレセプターが関与することが知られている医用領域、特に末梢細胞系組織が関与する医用領域（免疫疾患、各種炎症、アレルギー性疾患、腎炎等）において医薬的効果を示す。

つまり、化合物〔1〕及びその医薬上許容される塩は、カンナビノイドレセプター、特に末梢型レセプターに選択的に作用し、中枢系の副作用が少なく、かつ優れた免疫調節作用、抗炎症作用、抗アレルギー作用、腎炎治療効果を有する。

よって、化合物〔1〕及びその医薬上許容される塩は、カンナビノイドレセプター（特に末梢型カンナビノイドレセプター）作動薬及び拮抗薬、免疫調節剤、自己免疫疾患治療剤、抗炎症剤、抗アレルギー剤、腎炎治療剤として有用である。

化合物〔1〕又はその医薬上許容される塩を医薬製剤として用いる場合には、通常、それ自体公知の薬理学的に許容される担体、賦形剤、希釈剤、増量剤、崩壊剤、安定剤、保存剤、緩衝剤、乳化剤、芳香剤、着色剤、甘味剤、粘稠剤、矯味剤、溶解補助剤、その他の添加剤、具体的には水、植物油、エタノール又はベンジルアルコールのようなアルコール、ポリエチレングリコール、グリセロールトリアセテート、ゼラチン、ラクトース、デンプン等のような炭水化物、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ラノリン、ワセリン等と混合して、常法により錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、坐剤、注射剤、点眼剤、液剤、カプセル剤、トローチ剤、エアゾール剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤等の形態となすことにより、経口又は非経口的に投与することができる。

投与量は、疾患の種類及び程度、投与する化合物並びに投与経路、患者の年齢、

性別、体重等により変わり得る。経口投与の場合、通常、成人1日当たり化合物〔1〕0.1～1000mg、好ましくは1～300mgを、1～数回にわけて投与する。

なお、本発明化合物は動物用医薬としても適応することができる。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例により本発明を具体的に述べるが、本発明はこれらによって限定されるものではない。

参考例1（第1工程）

4-メトキシ-2-ニトロ-3-ベンチルオキシベンズアルデヒド

イソバニリン（200g）と酢酸（700ml）及び濃硫酸（0.2ml）を混合した懸濁液を0℃まで冷却した後に、発煙硝酸（57.2ml）の酢酸溶液（200ml）を30分かけて滴下した。40分攪拌した後に水（400ml）を加えて結晶をろ取することにより3-ヒドロキシ-4-メトキシ-2-ニトロベンズアルデヒドと3-ヒドロキシ-4-メトキシ-6-ニトロベンズアルデヒドとの混合物（56.4g）を得た。

得られた混合物にジメチルホルムアミド（700ml）を混合し、この溶液に炭酸カリウム（136.7g）及びプロモペンタン（127.7ml）を順次加えた。100℃で4時間攪拌した後に反応液をろ過し、水（600ml）及びヘキサン：酢酸エチル＝1：1（600ml）を加えて分液した。水層をヘキサン：酢酸エチル＝1：1（600ml）で抽出した後、有機層を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥、乾燥剤をろ別後減圧濃縮することにより生成した結晶をろ過した。更にろ液を濃縮して生成した結晶をろ取し、このろ液を再び濃縮して生成した結晶をろ取した後のろ液を濃縮することにより4-メトキシ-2-ニトロ-3-ベンチルオキシベンズアルデヒドを赤色油状物質（117g）として得た。また、ろ取した結晶を合わせて4-メトキシ-6-ニトロ-3-ベンチルオキシベンズアルデヒドを黄色結晶（90.1g）として得た（表1参照）。

参考例2（第2工程）

2-アミノ-4-メトキシ-3-ベンチルオキシベンズアルデヒド

参考例1で得られた4-メトキシ-2-ニトロ-3-ベンチルオキシベンズア

ルデヒド (2.213g) をエタノール (22ml) に溶解し、塩化スズ二水和物 (9.34g) を加え、4時間加熱還流した。反応液を氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、アルカリ溶液にした後、酢酸エチル (50ml) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤をろ別後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残査をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=5：1) で精製し、2-アミノ-4-メトキシ-3-ベンチルオキシベンズアルデヒド (1.675g) を得た (表1参照)。

参考例3 (第3工程)

7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル

参考例2で得られた2-アミノ-4-メトキシ-3-ベンチルオキシベンズアルデヒド (1.675g) をトルエン (16ml) に溶解し、この溶液にマロン酸ジメチル (2.40ml)、ピペリジン (1.04ml)、安息香酸 (80ml) を加え、外温120℃で27時間加熱攪拌した。反応溶液を室温まで冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1600ml) を加え有機層を分取した後、水層をトルエン (30ml) で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ別し、ろ液を減圧濃縮し、残査をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム：酢酸エチル=1：1) で精製し、7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル (251mg) を得た (表1参照)。

参考例4 (第4工程)

7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

参考例3で得られた7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 メチルエステル (240mg) をメタノール (7ml)、水 (3ml) に溶解し、水酸化ナトリウム (120ml) を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応容器を氷冷し、濃塩酸を加え酸溶液にし、酢酸エチル (20ml) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤をろ別後ろ液を減圧濃縮し、7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキ

ノリン-3-カルボン酸 (228ml) を得た (表2参照)。

実施例 1

7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-ピリジン-4-イルエチル) アミド

参考例4で得られた7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (30.0mg) と2-ピリジン-4-イルエチルアミン (36.0mg) 及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (17.3mg) をジメチルホルムアミド (2ml) に溶解し、この溶液に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸 (24.5mg) を順次氷冷下で加えた。室温で5時間攪拌後、この反応溶液に酢酸エチル (3ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3ml) を加えて有機層を分離した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、乾燥剤をろ別後、溶媒を減圧濃縮して得られた残査を、カラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=25:1) を用いて精製することにより7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-ピリジン-4-イルエチル) アミド (35mg) を無色結晶として得た (表3参照)。

実施例 2

7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (4-アミノベンジル) アミド

実施例 3

7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [(2-4-アミノフェニル) エチル] アミド

実施例 4

7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (4-アミノフェニル) アミド 塩酸塩

上記実施例1と同様にして実施例2~4に示す化合物を得た。当該化合物の物性値を表3~4に示す。

薬理実験

[I] Binding assay (in vitro)

標本は、カンナビノイド中枢型 (CB1) 及び末梢型 (CB2) レセプターの豊富な組織として、それぞれラット小脳膜画分及び脾臓細胞を用いた (雄性SDラット、7～9週齢)。丸底24穴プレートに標本 (小脳膜画分: $50 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、脾臓細胞: $1 \times 10^7 \text{ cells}/\text{ml}$)、標識リガンド ($[^3\text{H}] \text{Win } 55212-2$ 、 2 nM) 及び非標識Win 55212-2又は被検物質を加え、小脳膜画分の場合 30°C で90分、脾臓細胞の場合 4°C で360分インキュベーションした。Assay buffer は、小脳膜画分の場合0.2%BSAを含む50mM Tris溶液、脾臓細胞の場合0.2%BSAを含む50mM Tris-HBSSを用いた。インキュベーション終了後、フィルター (Packard, Unifilter 24GF/B) でろ過し、乾燥させた scintillation solution (Packard, Microsint-20) を加え、サンプルの放射能を測定した (Packard, Top count A9912V)。非特異的結合は過剰量のWin 55212-2 ($1 \mu\text{M}$) を加えることにより得、標識リガンドのみを加えて得た全結合から非特異的結合を差し引くことにより、特異的結合を算出した。被検物質はDMSOに溶解し、DMSOの最終濃度が0.1%になるようにした。結合した被検物質の、特異的結合に占める割合から IC_{50} 値を求め、これと $[^3\text{H}] \text{Win } 55212-2$ の K_d 値から被検物質の K_i 値を算出した。

〔II〕カラゲニン誘発足浮腫モデル (in vivo)

雌性ddymouse (6～8週齢)を用いた。右足の投与前の容積を測定し (Unicom, Prethysumometer TK-101)、2時間後オリーブオイルに溶解した被検化合物を $10 \text{ ml}/\text{kg}$ にて経口投与した。投与1時間後に生理食塩水に溶解した1%カラゲニン $50 \mu\text{l}$ を右足踵に皮内投与した。その3時間後右足の容積を測定し、投与前と比較した。

なお、試験〔II〕において被検化合物はDMSOに溶解し、オリーブオイルで希釈して用いた (DMSOの最終濃度は1%)。

上記試験〔I〕、〔II〕の結果を表5に示す。

以下に製剤例を挙げるが、これに限定されるものではない。

製剤例

(a) 実施例1の化合物

10g

(b) 乳糖	50 g
(c) トウモロコシデンプン	15 g
(d) カルボキシメチルセルロースナトリウム	44 g
(e) ステアリン酸マグネシウム	1 g

(a)、(b)、(c) の全量、及び (d) の 30 g を水で練合し、真空乾燥後、製粒を行う。この製粒末に 14 g の (d) 及び 1 g の (e) を混合し、打錠機で錠剤とすることにより、1 錠あたり 10 mg の (a) を含有する錠剤 1000 個を製造する。

産業上の利用可能性

本発明の化合物〔1〕及びその医薬上許容される塩は、カンナビノイドレセプター、特に末梢型レセプターに選択的に作用し、中枢系の副作用が少なく、かつ優れた免疫調節作用、抗炎症作用、抗アレルギー作用及び腎炎治療効果を有する。よって、カンナビノイドレセプター（特に末梢型カンナビノイドレセプター）作動薬及び拮抗薬、免疫調節剤、自己免疫疾患治療剤、抗炎症剤、抗アレルギー剤及び腎炎治療剤として有用である。

表 1

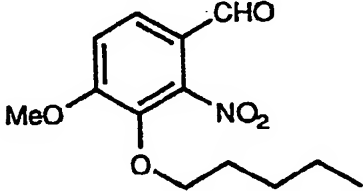
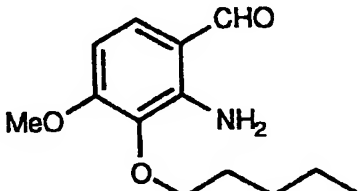
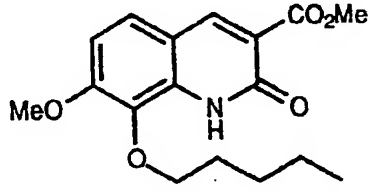
参考例	構造式／性状	¹ H NMR (δ) ppm	MS
1		CDCl ₃ , 300MHz 9.80(1H, s) 7.64(1H, d, J=8.6Hz) 7.09(1H, d, J=8.6Hz) 4.11(2H, t, J=6.6Hz) 3.99(3H, s) 1.60-1.80(2H, m) 1.28-1.47(4H, m) 0.92(3H, t, J=7.1Hz)	FAB+ 268 [M+H] ⁺ (80) 198 (100)
2		CDCl ₃ , 300MHz 9.52(1H, s) 7.22(1H, d, J=9.0Hz) 6.90(1H, d, J=9.0Hz) 4.41(2H, t, J=6.9Hz) 3.97(3H, s) 2.0-2.3(2H, bs) 1.7-1.9(2H, m) 1.3-1.5(4H, m) 0.92(3H, t, J=7.2Hz)	FAB+ 238 [M+H] ⁺ (100)
3		CDCl ₃ , 300MHz 9.04(1H, bs) 8.50(1H, s) 7.36(1H, d, J=9.0Hz) 6.88(1H, d, J=9.0Hz) 4.13(2H, t, J=6.9Hz) 3.96(3H, s) 3.74(3H, s) 1.7-1.9(2H, m) 1.3-1.5(4H, m) 0.94(3H, t, J=7.2Hz)	FAB+ 320 [M+H] ⁺

表 2

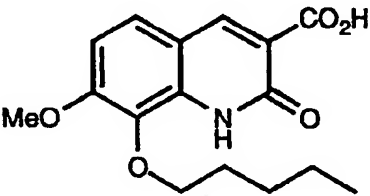
参考例	構造式／性状	^1H NMR (δ) ppm	MS
4		$\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}$ 14.00(1H,s) 9.42(1H,bs) 8.87(1H,s) 7.51(1H,d,J=9.0Hz) 7.03(1H,d,J=9.0Hz) 4.18(2H,t,J=6.9Hz) 4.01(3H,s) 1.7-1.8(2H,m) 1.3-1.5(4H,m) 0.95(3H,t,J=6.9Hz)	FAB+ 306 [M+H+] (100)

表 3

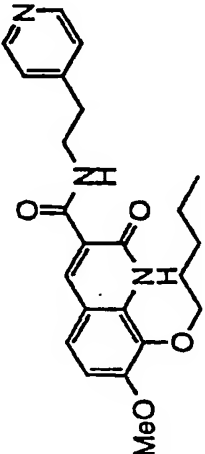
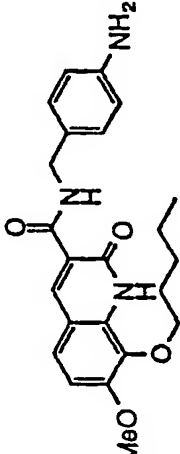
実施例	構造式/性状	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
1	 <p>無色結晶</p>	98.0~ 99.0℃	CDCl ₃ , 300MHz 9.74(1H, br) 9.13(1H, bs) 8.49(1H, s) 8.53(2H, d, J=6.0Hz) 7.46(1H, d, J=8.9Hz) 7.22(2H, d, J=6.0Hz) 6.94(1H, d, J=8.9Hz) 4.14(2H, t, J=6.9Hz) 3.98(3H, s) 3.76(2H, q, J=6.7Hz) 2.97(2H, t, J=7.2Hz) 1.74-1.88(2H, m) 1.35-1.53(4H, m) 0.95(3H, t, J=7.1Hz)	KBr 3257 2938 1672 1622 1530 1261 1112 805	FAB+ 410 [M+H] ⁺ (60) 288 (60)	C ₂₃ H ₂₇ N ₃ O ₄
2	 <p>無色アモルファス</p>		CDCl ₃ , 300MHz 9.87(1H, br) 9.10(1H, bs) 8.89(1H, s) 7.45(1H, d, J=8.8Hz) 7.18(2H, d, J=8.3Hz) 6.93(1H, d, J=8.8Hz) 6.66(2H, d, J=8.3Hz) 4.56(2H, d, J=6.0Hz) 4.13(2H, t, J=6.9Hz) 3.97(3H, s) 1.71-1.87(2H, m) 1.30-1.50(4H, m) 0.94(3H, t, J=7.1Hz)	KBr 3232 2954 1668 1622 1518 1260 1109 801	FAB+ 410 [M+H] ⁺ (40) 288 (20)	C ₂₃ H ₂₇ N ₃ O ₄

表 4

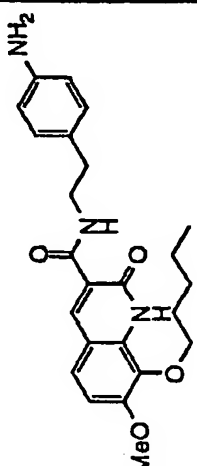
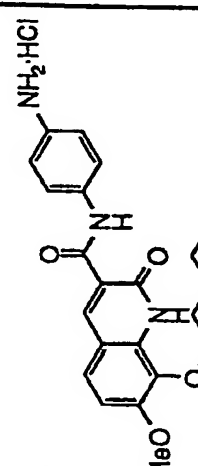
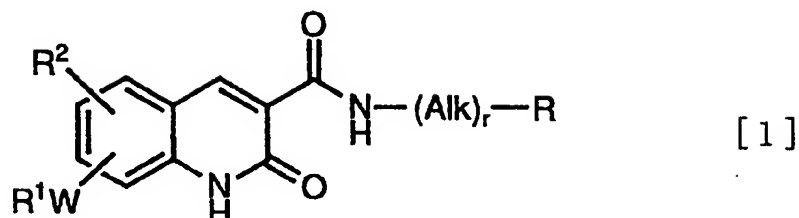
実施例	構造式/性状	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
3	 <p>無色結晶</p>	125.0~ 126.0℃	CDCl ₃ , 300MHz 9.63(1H, br) 9.10(1H, bs) 8.85(1H, s) 7.44(1H, d, J=8.7Hz) 7.07(2H, d, J=8.4Hz) 6.93(1H, d, J=8.7Hz) 6.66(1H, d, J=8.4Hz) 4.13(2H, t, J=6.8Hz) 3.97(3H, s) 3.67(2H, q, J=6.8Hz) 2.83(2H, t, J=7.2Hz) 1.75-1.88(2H, m) 1.30-1.50(4H, m) 0.95(3H, t, J=7.2Hz)	KBr 3248 2928 1672 1625 1539 1260 1112 802	FAB+ 424 [M+H] ⁺ (40)	C ₂₄ H ₂₉ N ₃ O ₄
4	 <p>無色結晶</p>	267.0~ 268.0℃	DMSO-d ₆ , 300MHz 12.1(1H, s) 11.7(1H, s) 8.88(1H, s) 7.77(2H, d, J=9.0Hz) 7.75(1H, d, J=9.0Hz) 7.26(2H, d, J=9.0Hz) 7.18(1H, d, J=9.0Hz) 4.00(2H, t, J=6.9Hz) 1.70-1.83(2H, m) 1.30-1.50(4H, m) 0.89(3H, t, J=7.2Hz)	KBr 2954 1672 1622 1552 1498 1284 1263	FAB+ 296 (30) 288 (100) 218 (70)	C ₂₂ H ₂₅ N ₃ O ₄ · HCl

表 5

実施例	Ki 値 (nM)			ED ₅₀ (mg/kg : po)
	中枢型レセプター (C)	末梢型レセプター (S)	C / S	カラゲニン誘発 足浮腫モデル
1	140	<0.4	>350	0.1
2	700	<0.4	>1750	0.04

請求の範囲

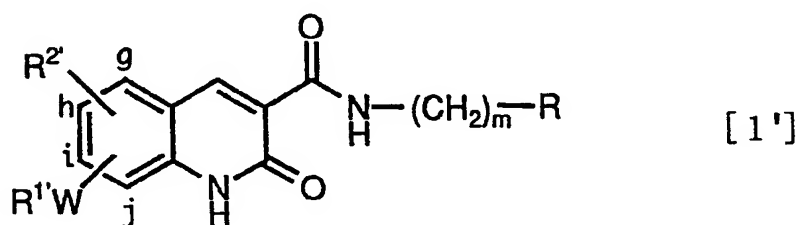
1. 一般式〔1〕



〔式中、Wは $-O-$ 、 $-S(O)_t-$ 、 $-CR^3R^4-$ 、 $-NR^5-$ 、 $-NR^5CO-$ 、 $-CONR^5-$ 、 $-COO-$ 又は $-OCO-$ （式中、 R^3 及び R^4 は同一又は異なってそれぞれ水素原子又はアルキルを、 R^5 は水素原子又はアルキルを、 t は0又は1乃至2の整数を示す。）を示し、 R^1 はアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキルを示し、当該 R^1 における各基はそれぞれ、アルキル、アルキルアミノ、アミノ、水酸基、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アシルチオ、メルカプト、アルキルチオ、アルキルスルフィニル又はアルキルスルホニルで置換されていてもよく、 R^2 は水素原子、アルキル、 $-OR^6$ （式中、 R^6 は水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキルを示す。）、 $-NR^7R^8$ （式中、 R^7 及び R^8 は同一又は異なってそれぞれ水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキルを示すか、又は R^7 と R^8 が隣接する窒素原子と一緒になってヘテロアリールを形成してもよい。）、又は $-(CH_2)_u-S(O)_uR^9$ （式中、 R^9 は水素原子、アルキル、アルケニル又はアルキニルを、 u は0又は1乃至2の整数を、 u' は0又は1乃至2の整数を示す。）を示し、当該 R^2 における水素原子を除く各基はそれぞれ、アルキル、アルキルアミノ、アミノ、水酸基、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アシルチオ、メルカプト、アルキルチオ、アルキル

スルフィニル、アルキルスルホニルで置換されていてもよく、A 1 kはアルキレン又はアルケニレンを示し、当該A 1 kにおけるアルキレン、アルケニレンはそれぞれ、水酸基；カルボキシル；アルコキシカルボニル；水酸基、アルコキシ又はアルキルチオで置換されていてもよいアルキル； $-\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$ （式中、 R^{10} 及び R^{11} は同一又は異なってそれぞれ水素原子又はアルキルを示すか、又は R^{10} と R^{11} が隣接する窒素原子と一緒にあってヘテロアリールを形成してもよい。）で置換されていてもよく、Rはアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又はベンゼン縮合シクロアルキルを示し、当該アリール及びヘテロアリールはそれぞれ、水酸基で置換されていてもよいアルキル、水酸基、アルコキシ、アルケニルオキシ、アシル、アシルオキシ、ハロゲン原子、ニトロ、アミノ、スルホン酸アミド、アルキルアミノ、アラルキルオキシ、ビリジル、ピペリジノ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アシルアミノ、アミノカルボニル、シアノで置換されていてもよく、当該シクロアルキルは水酸基、アルコキシ、 $=\text{O}$ で置換されていてもよく、当該ベンゼン縮合シクロアルキルは水酸基、アルコキシで置換されていてもよく、rは0又は1を示す。）で表される化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有してなるカンナビノイドレセプター作動薬又は拮抗薬。

2. 一般式〔1'〕



〔式中、Wは $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t-$ 、 $-\text{CR}^3\text{R}^4-$ 、 $-\text{NR}^5-$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CONR}^5-$ 、 $-\text{COO}-$ 又は $-\text{OCO}-$ （式中、 R^3 及び R^4 は同一又は異なってそれぞれ水素原子又はアルキルを、 R^5 は水素原子又はアルキルを、 t は0又は1乃至2の整数を示す。）を示し、 $\text{R}^{1'}$ は炭素数4乃至6のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキルを示し、当該

$R^{1'}$ における各基はそれぞれ、アルキル、アルキルアミノ、アミノ、水酸基、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アシルチオ、メルカプト、アルキルチオ、アルキルスルフィニル又はアルキルスルホニルで置換されていてもよく、 $R^{2'}$ は、アルキル、 $-OR^6$ （式中、 R^6 は水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキルを示す。）、 $-NR^7R^8$ （式中、 R^7 及び R^8 は同一又は異なってそれぞれ水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキルを示すか、又は R^7 と R^8 が隣接する窒素原子と一緒になってヘテロアリールを形成してもよい。）、又は $-(CH_2)_u-S(O)_{u'}R^9$ （式中、 R^9 は水素原子、アルキル、アルケニル又はアルキニルを、 u は0又は1乃至2の整数を、 u' は0又は1乃至2の整数を示す。）を示し、当該 $R^{2'}$ における各基はそれぞれ、アルキル、アルキルアミノ、アミノ、水酸基、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アシルチオ、メルカプト、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニルで置換されていてもよく、 R はアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又はベンゼン縮合シクロアルキルを示し、当該アリール及びヘテロアリールはそれぞれ、水酸基で置換されていてもよいアルキル、水酸基、アルコキシ、アルケニルオキシ、アシル、アシルオキシ、ハロゲン原子、ニトロ、アミノ、スルホン酸アミド、アルキルアミノ、アラキルオキシ、ピリジル、ピペリジノ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アシルアミノ、アミノカルボニル、シアノで置換されていてもよく、当該シクロアルキルは水酸基、アルコキシ、 $=O$ で置換されていてもよく、当該ベンゼン縮合シクロアルキルは水酸基、アルコキシで置換されていてもよく、 m は0又は1乃至5の整数を示す。〕で表される化合物又はその医薬上許容される塩。

3. W が $-O-$ であり、 $R^{1'}$ が炭素数4乃至6のアルキルであり、 $R^{2'}$ がアルコキシであり、 R がアリール又はヘテロアリール（ここで、当該アリール及びヘテロアリールはそれぞれ、水酸基で置換されていてもよいアルキル、水酸基、アルコキシ、アルケニルオキシ、アシル、アシルオキシ、ハロゲン原子、ニトロ、

アミノ、スルホン酸アミド、アルキルアミノ、アラルキルオキシ、ピリジル、ピベリジノ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アシルアミノ、アミノカルボニル、シアノで置換されていてもよい。)であり、 m が0又は1乃至2の整数である請求項2記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

4. $WR^{1'}$ の置換位置がベンゼン環状の j 位であり、 $R^{2'}$ の置換位置がベンゼン環状の i 位である請求項3記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

5. R におけるアリールがフェニルであり、ヘテロアリールがピリジンである請求項4記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

6. 7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (2-ピリジン-4-イルエチル) アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (4-アミノベンジル) アミド、7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 [2-(4-アミノフェニル)エチル] アミド及び7-メトキシ-2-オキソ-8-ベンチルオキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 (4-アミノフェニル) アミドから選ばれる請求項5記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

7. 請求項2乃至6のいずれかに記載の化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有してなる医薬組成物。

8. 請求項2乃至6のいずれかに記載の化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有してなるカンナビノイドレセプター作動薬又は拮抗薬。

9. カンナビノイドレセプターが末梢型カンナビノイドレセプターである請求項2乃至6のいずれかに記載の化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有してなるカンナビノイドレセプター作動薬又は拮抗薬。

10. 免疫調整剤である請求項2乃至6のいずれかに記載の化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有してなるカンナビノイドレセプター作動薬又は拮抗薬。

11. 自己免疫疾患治療剤である請求項2乃至6のいずれかに記載の化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有してなるカンナビノイドレセプター作動薬又は拮抗薬。

12. 抗炎症剤である請求項2乃至6のいずれかに記載の化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有してなるカンナビノイドレセプター作動薬又は拮抗薬。

13. 抗アレルギー剤である請求項2乃至6のいずれかに記載の化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有してなるカンナビノイドレセプター作動薬又は拮抗薬。

14. 腎炎治療剤である請求項2乃至6のいずれかに記載の化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有してなるカンナビノイドレセプター作動薬又は拮抗薬。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03089

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁶ C07D215/50, C07D401/12, A61K31/47

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁶ C07D215/50, C07D401/12, A61K31/47

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	EL-KERDAWY. M. et al., "Preparation of alkoxyquinoline derivatives and their evaluation as potential central nervous system stimulants", J. Pharm. Sci. (1984), Vol. 73, No. 11, pages 1652 and 1653	1 2-14
A	VIJAYALAKSHMI. S. et al., "Synthesis of dibenzo[b,h][1,6]naphthyridin-6(5H)-ones", Indian J. Chem., Sect. B (1994), Vol. 33B, No. 2, pages 159 and 162.	2-6
A	DE, 2363459, A1 (BASF AG), 26 June, 1975 (26. 06. 75), Full text (Family: none)	2-6
A	JP, 7-252228, A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 3 October, 1995 (03. 10. 95), Full text (Family: none)	1-14

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
17 September, 1998 (17. 09. 98)

Date of mailing of the international search report
6 October, 1998 (06. 10. 98)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 98/03089

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. ⁸ C07D215/50, C07D401/12, A61K31/47		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. ⁸ C07D215/50, C07D401/12, A61K31/47		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CA (STN), REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	EL-KERDAWY. M. et al. 「Preparation of alkoxyquinoline derivatives and their evaluation as potential central nervous system stimulants」, J. Pharm. Sci. (1984), Vol 73, No. 11, pages 1652 and 1653	1 2-14
A	VIJAYALAKSHMI. S. et al. 「Synthesis of dibenzo[b, h][1, 6] naphthyridin-6(5H)-ones」, Indian J. Chem., Sect. B(1994), Vol 33B, No. 2, pages 159 and 162.	2-6
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願口又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 17. 09. 98	国際調査報告の発送日 06.10.98	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 富永 保	4C 9841
電話番号 03-3581-1101 内線 3454		

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	DE, 2363459, A1 (BASF AG) 26. 6月. 1975 (26. 06. 75) 全文, (ファミリーなし)	2-6
A	JP, 7-252228, A (藤沢薬品工業株式会社) 3. 10月. 1995 (03. 10. 95) 全文, (ファミリーなし)	1-14

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☐ FADED TEXT OR DRAWING

☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)